

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Preeklampsia masih merupakan penyebab penting terhadap morbiditas dan mortalitas ibu dan bayi, serta merupakan 40% penyebab kelahiran premature iatrogenik. Pengetahuan tentang etiologi dan mekanisme patofisiologinya belum jelas, sehingga pencegahan dan pengobatan penyakit ini belum memuaskan. Preeklampsia merupakan komplikasi kehamilan yang ditandai dengan peningkatan tekanan darah disertai proteinuria pada wanita hamil dengan umur kehamilan ≥ 20 minggu (Kuan et al, 2013).

Komplikasi preeklampsia menyebabkan sekitar 50.000 kematian maternal tiap tahun. Di Negara berkembang dimana keterbatasan akses untuk mendapatkan penanganan kesehatan maternal yang memadai, angka kematian maternal dapat mencapai 15% jika dibandingkan dengan Negara maju yang sekitar 0%-1,8% (Staff et al, 2013). Etiologi preeklampsia dan eklampsia masih belum jelas. Disfungsi sel endotel tampaknya menjadi ciri utama dalam patofisiologi preeklampsia. Peningkatan penanda stres oksidatif terlibat dalam kerusakan endotel pembuluh darah ibu yang mengarah ke peningkatan tekanan diastolik yang selanjutnya memperburuk kondisi pasien preeklampsia. Ketidakseimbangan antara kerusakan oksidatif dan pertahanan antioksidan pada preeklampsia menyebabkan disfungsi sel endotel (R. Negi et al 2011).

Kehamilan fisiologi membutuhkan oksigenasi plasenta yang bagus. Namun, ROS yang berasal dari tingginya fluktuasi oksigen diperlukan untuk replikasi, proliferasi dan pematangan sel, serta perkembangan embrio dan pemeliharaan kehamilan (Mutinati et al., 2013). ROS seperti nitrit oksida (NO), superoksida (O_2), hydrogen peroksida (H_2O_2), radikal hidroksil (OH), menandakan molekul yang mengatur banyak fungsi dalam fisiologi manusia.

Signal ROS langsung dikendalikan oleh antioksidan dalam tubuh sebagai pertahanan. Selama kehamilan normal, generasi ROS diketahui meningkat dan diperlukan untuk fisiologi yang tepat (Yang et al, 2012). Namun, secara keseluruhan terjadi perbedaan ketika keseimbangan antara pertahanan antioksidan tubuh dan spesies pro-oksidan rusak, seperti pada preeklampsia. Proses ini terjadi dimana spesies pro-oksidan disebut ROS yang jauh lebih tinggi daripada pertahanan antioksidan tubuh (Lappas et al., 2010; Matsubara et al., 2010; Kalyanaraman, 2013)

Belakangan ini para ahli mengajukan hipotesis bahwa disfungsi primer dari preeklampsia adalah akibat defisiensi relatif dari NO yang tersedia, serta peroksinitrit (ONOO) yang berlebihan. Kombinasi dari defisiensi NO dan peningkatan ONOO secara langsung maupun tidak langsung dapat memicu timbulnya perubahan fisiologis maupun serologis yang berkaitan dengan preeklampsia, disfungsi platelet, peningkatan tromboksan (TXA) dan endotelin serta penurunan prostasiklin (PGI₂). NO merupakan vasodilator endogen yang disintesis dari asam amino essential L-Arginine dengan perantara enzim yang disebut *nitric oxide synthase* (NOS). Stress oksidatif telah diajukan sebagai faktor kunci terjadinya preeklampsia, sehingga pemberian antioksidan pada wanita hamil selama kehamilan diharapkan mampu menunda atau mencegah awitan preeklampsia. Namun, review oleh Rumbold A, dkk (2007) dan penelitian RCT oleh WHO Vitamin C and E trial group (2009) menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan bermakna antara kelompok yang diberikan antioksidan dibandingkan dengan kelompok kontrol terhadap outcome berupa preeklampsia, preeklampsia berat, persalinan preterm, janin yang lebih kecil dari usia kehamilan, berat bayi lahir rendah dan kematian janin (WHO, 2009).

Pemahaman etiopatogenesis preeklampsia dapat menghasilkan strategi untuk mencegah dan memberikan terapi penyakit ini. Pengobatan terhadap preeklampsia sejauh ini hanya terbatas pada pencegahan terhadap terjadinya komplikasi. Beberapa penelitian mencoba memberikan pengobatan

preeklampsia pada tahap sebelum timbul gejala klinis (subklinis) yang dilakukan pada hewan coba (mencit). Penelitian hewan coba ini berdasarkan pertimbangan bahwa mencit (*Mus musculus*) paling sering dipakai dalam penelitian biomedik, karena secara genetik mempunyai kemiripan dengan manusia serta mempunyai kemampuan beradaptasi hidup dalam lingkungan laboratorium. Di Indonesia 30-40% kasus preeklampsia menjadi penyebab kematian ibu hamil dan 30-50% menjadi penyebab kematian perinatal. Di RSUD Dr. Moewardi Surakarta kematian ibu hamil yang disebabkan oleh preeklampsia yaitu 67,6% dari 37 kasus preeklampsia dari 1956 persalinan pada tahun 2008 (Sulistyowati et al, 2010).

Pada kehamilan, GFR dapat meningkat sebesar 50-70% bahkan mencapai puncak pada minggu ke-13 kehamilan mencapai hingga 150% dari normal sehingga terjadi penurunan kadar urea dan kreatinin. Selain itu juga terjadi perubahan fungsi tubulus dengan manifestasi peningkatan glikosuria. Perubahan struktur ginjal terjadi terutama dalam nefron, dilatasi ureter dan pelvis. Ada juga peningkatan ukuran ginjal secara keseluruhan sekitar 1-1,5 cm lebih besar. Perubahan anatomi tersebut umumnya berlangsung hingga 3 bulan pascapartum (Katharine, 2013).

Patologi renal pada preeklampsia dideskripsikan sebagai “endotheliosis” atau pembengkakan dari sel endotel glomerulus. Podosit, sebuah jenis sel epitel visceral yang membentuk dan mengelilingi dasar membrane glomerulus, awalnya dianggap tidak terpengaruh oleh penyakit ini. Tetapi, studi mikroskopis terbaru menunjukkan bahwa podosit mengalami perubahan secara struktural dan menyimpan droplet protein yang teresorpsi. Terlebih lagi, terdapat bukti yang mengatakan bahwa protein spesifik podosit seperti nephrin, synaptopodin, dan GLEPP-1 mengalami downregulation pada preeklampsia, sementara VEGF dan Flt-1 meningkat (Belinda Jim, 2012).

Glomerulus adalah unit anatomi ginjal yang terpapar spesies reaktif. Setelah mencapai konsentrasi tertentu, radikal bebas dapat mengganggu

fungsi dan struktur glomerulus, khususnya pada sel mesangial dan endotel. Di sel terakhir, membran lipid sering menjadi sasaran serangan oleh molekul pro-oksidan. Cedera glomerulus inflamasi umumnya terkait dengan aktivasi ROS yang berlebihan, yang menyebabkan pelepasan mediator, seperti sitokin dan kemokin, dan ini menyebabkan stres oksidatif. Mediator peradangan ini dapat berlanjut dari sel mesangial, endothelial dan epitel ginjal dari tubulus proksimal dan fibroblas interstisial. Peningkatan generasi spesies oksigen reaktif (ROS) dan spesies nitrogen reaktif (RNS) menyebabkan komplikasi pada penyakit ginjal. Peningkatan ini pada dasarnya berasal dari kerusakan sistem antioksidan alami dari organisme. Stres oksidatif yang dihasilkan menghasilkan kerusakan pada jaringan ginjal, terutama dengan mempengaruhi nefron dan lebih umum lagi dengan mengganggu fungsi dan struktur glomerulus dan tubulus interstisial (F. Tamay et al, 2015)

L-Arginine telah disebutkan bahwa mempunyai peran jalur *L-arginine-nitric oxide* dalam preeklamsia. Sejumlah penelitian menunjukkan bahwa produksi NO meningkat pada kehamilan normal. Pada tikus, kadar cGMP (sebuah second messenger NO) plasma dan urin serta kadar nitrit/nitrat urin, metabolit NO, indikator produksi NO di tubuh, akan meningkat selama kehamilan. Selain itu, ekspresi protein renal (iNOS dan nNOS) masing-masing akan meningkat 31% dan 25%, pada tikus di pertengahan gestasi. Sejumlah penelitian telah menunjukkan bahwa NO memainkan peran penting dalam memperantarai hemodinamik sistemik dan vasodilatasi renal selama kehamilan (Camacho E, et al, 2011).

Telah disetujui bahwa preeklampsia merupakan gangguan hipertensif dimana plasenta merupakan jaringan yang paling terpengaruh akibat maladaptasi arteri spiralis yang menyuplai darah maternal ke plasenta dan buruknya perfusi sebagai konsekuensinya, kejadian yang menyebabkan aktivasi/disfungsi luas endotel maternal pada berbagai organ. Kerusakan endotel maternal dapat paling jelas terlihat pada ginjal, yang menunjukkan adanya perubahan patologis pada preeklampsia. Pada vaskularisasi maternal

dalam kasus preeklampsia, stress oksidatif mungkin terjadi akibat penurunan ekspresi enzim antioksidan dan peningkatan marker stress oksidatif pada pembuluh darah sehingga mengakibatkan keadaan tingginya stress oksidatif (Lopez J P et al, 2008).

Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa inhibisi produksi NO oleh inhibitor spesifik untuk NOS selama kehamilan pada tikus akan mengakibatkan peningkatan tekanan arterial yang nyata, penurunan GFR, proteinuria, IUGR, dan perlambatan peningkatan vasodilatasi renal pada pertengahan gestasi. Selain itu, pada preeklampsia telah diketahui adanya penurunan bioavailabilitas nitrit oksida, kemungkinan diakibatkan dari akumulasi ADMA, sebuah inhibitor endogen eNOS. Perubahan kadar ROS dan aktivitas enzim antioksidan di ginjal pada preeklampsia, tidak sepenuhnya dipahami. Sehubungan dengan hal ini, telah disebutkan bahwa di ginjal, peningkatan produksi ROS, digabungkan dengan penurunan ekspresi enzim antioksidan, dapat berujung pada sebuah kondisi peningkatan stres oksidatif dengan dampak disfungsi renal pada preeklampsia (Camacho E, et al, 2015).

Dengan demikian, dalam penelitian terkini, penulis menganalisis apakah endoteliosis glomerular ginjal pada tikus model preeklampsia yang diterapi dengan L-Arginine ada pengaruh terhadap kerusakan endoteliosis glomerular ginjal tikus model preeklampsia.

1.2 Masalah Penelitian

Apakah ada pengaruh pemberian L-Arginine terhadap kerusakan Endoteliosis Glomerular pada mencit (*Mus musculus*) model preeklampsia?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Menyatakan pengaruh L-Arginine terhadap kerusakan endoteliosis glomerular mencit model preeklampsia, dan mencit model preeklampsia setelah diberikan L-Arginine.

1.3.2 Tujuan Khusus

Menganalisa pengaruh L-Arginine sebagai terapi preeklampsia, terutama perbaikan struktur ginjal pasca preeklampsia.

1.4 Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat untuk:

1. Keilmuan

- a. Hasil penelitian ini diharapkan mampu menambah informasi tentang terapi L-Arginine pada kasus preeklampsia terutama kerusakan struktur ginjal
- b. Hasil penelitian ini diharapkan mampu memberikan masukan dan pertimbangan dalam pemeriksaan laboratoris biomolekuler setelah mengetahui efek pengobatan L-Arginine pada kasus preeklampsia guna menurunkan angka morbiditas dan mortalitas baik maternal maupun perinatal.

2. Pelayanan

Menjadi bahan pertimbangan dalam pengelolaan kasus preeklampsia di lapangan dan pemeriksaan klinis terkait kerusakan ginjal akibat preeklampsia.

3. Penelitian

Memberikan sumbangan pengetahuan tentang efek L-Arginine pada ginjal hewan uji model preeklampsia sehingga dapat menjadi dasar penelitian sebelumnya.

4. Kedokteran Keluarga

Menjadi model acuan pada manusia sehingga bisa dikembangkan usaha-usaha preventif dan kuratif pada kasus preeklampsia secara lebih dini dengan mengetahui adanya perbedaan gambaran histopatologi sel

podosit dan sel mesangial setelah pemberian *L-arginine* pada mencit bunting model preeklamsia.

1.5 Orisinil Penelitian

Tabel 1.1. Orisinil Penelitian

NO	Nama Peneliti	Tempat Penelitian	Populasi	Intervensi	Outcome
1	Jusup Sinu Andhi (2006)	Indonesia	Kriteria inklusi: Wistar Rat Hamil Kriteria eksklusi: Wistar rat sakit, dan jaringan ginjal yang rusak Besar sampel : 32 ekor	Aquabidest pada kelompok I L-Arginin per oral: pada kelompok II, III dan IV masing-masing diberi L-arginine 25 mg/hari, 50 mg/hari, dan 75 mg/hari	Proteinuria, Hiperurisemia dan endoteliosis Glomerular
2	Hladunewich, 2006	USA	Kriteria Inklusi: wanita hamil dengan hipertensi dan proteinuria Kriteria Eksklusi : Dengan penyakit ginjal sebagai penyakit yang mendasari Besar sampel :	L-Arginin 3,5 gr p.o setiap 6 jam atau 10 gr IV setiap 8 jam jika pemberian obat secara p.o tidak dapat dilakukan. Versus	Preeklampsia

			45	plasebo	
3	Neri, 2010	Italia	<p>Kriteria Inklusi : Kehamilan tunggal, hipertensi gestasional kronik sedang usia kehamilan < 16 mgg .</p> <p>Kriteria eksklusi : adanya penyakit jantung atau ginjal pada ibu, kelainan bawaan pada janin, kelainan kromosom, penggunaan obat-obatan ibu (kecuali : sulfa ferosus dan asam folat)</p> <p>Besar Sampel : 79</p>	<p>Oral suplemen L-Arginin 4 gr per hari versus plasebo</p>	<p>Perubahan tekanan darah setelah 10-12 mgg pengobatan</p>
4	Vadillo-ortega, 2011	Mexico	<p>Kriteria inklusi : Wanita hamil dengan peningkatan resiko</p>	<p>Kombinasi L-Arginin dan antioksidan per hari</p>	<p>Perkembangan preeklampsia atau eklampsia</p>

			<p>preeklampsia</p> <p>Kriteria eksklusi : kehamilan multifetus, terdapat kelainan bawaan mayor pada janin, penyakit- penyakit lain yang berhubungan, dan kondisi maternal yang membutuhkan pengobatan</p> <p>Besar Sampel : 450</p>	<p>versus pemberian antioksidan tunggal per hari</p>	
5	Dorniack-wall, 2014	Australia	<p>Kriteria Inklusi : Wanita hamil dengan resiko preeclampsia atau memiliki penyakit hipertensi () hipertensi kronik, hipertensi gestasional, atau</p>	<p>L-Arginin diberikan pada dosis 3 sampai 14 gr sehari versus pemberian kombinasi antara intravena dan oral</p>	<p>Prematuritas, insiden preeclampsia, angka kejadian section</p>

			<p>preeclampsia)</p> <p>Kriteria eksklusi : Intra uterine growth restriction (IUGR)</p> <p>Besar Sampel : 884</p>	<p>versus pemberian intravena saja</p>	
6	Al- Bayati, 2014	Irak	<p>Kriteria inklusi : mencit betina bunting normal</p> <p>Kriteria eksklusi : tidak disebutkan</p> <p>Besar sampel : 96</p>	<p>Oral salin 0,1/10 gr versus L- Arginin 200 mg / kgbb/ hari p.o</p>	<p>Volume dan geometric plasenta, berat plasenta, proporsional thickness</p>